

Tratamiento de la hepatitis crónica C en fase de cirrosis hepática

X. Forns

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la primera causa de hepatitis crónica y cirrosis hepática en el mundo occidental. A pesar de que se trata de una enfermedad que evoluciona de forma lenta, los pacientes con cirrosis hepática presentan, con el paso de tiempo, complicaciones en relación con el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular. En un estudio retrospectivo realizado en una cohorte de 384 pacientes europeos con cirrosis hepática por el VHC, se observó que el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma o descompensación a los 5 años del diagnóstico era del 7 y el 18%, respectivamente¹. El 70% de los 51 enfermos que murieron durante el seguimiento lo hicieron por causa hepática. Ello explica la preocupación que generan estos pacientes y el interés por encontrar tratamientos eficaces antes de que desarrollen complicaciones.

La eficacia del tratamiento con interferón en pacientes cirróticos ha sido en general muy baja, oscilando entre un 0 y un 10% dependiendo de los estudios^{2,3}. La presencia de cirrosis hepática es un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento con interferón y por ello su presencia se consideraba hasta hace poco una contraindicación para el tratamiento antiviral².

A pesar de los malos resultados obtenidos con la monoterapia con interferón en pacientes cirróticos, hay estudios recientes que han evaluado la eficacia de dosis de interferón superiores a las utilizadas de forma convencional. Shiratori et al⁴ realizaron un estudio en 157 pacientes con cirrosis hepática por el VHC que recibieron tratamiento con interferón a dosis de 9 MU tres veces por semana durante un período variable. En dicho estudio se determinaba el ARN del VHC cada 8 semanas y aquellos pacientes con viremia indetectable en dos determinaciones consecutivas eran aleatorizados a recibir 16 o 32 semanas adicionales de tratamiento. En pacientes sin respuesta virológica el tratamiento se administraba hasta un máximo de 48 semanas. La respuesta virológica global fue del 20% y, en aquellos enfermos que negativizaron el ARN del

VHC y recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento, ésta llegó a ser del 50% (tabla I). Como era de esperar, la eficacia del tratamiento en pacientes infectados con genotipo 1b fue significativamente inferior que en pacientes infectados con genotipo 2. A pesar de ello, es importante recalcar que en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con genotipo 1b en los que se produjo negativización del ARN del VHC durante el tratamiento se consiguió una respuesta sostenida.

Lógicamente, los efectos secundarios en este estudio fueron algo superiores a los descritos en ensayos que utilizan dosis estándar de interferón, siendo los más frecuentes la plaquetopenia y la depresión. Fue necesario reducir la dosis de interferón en 54 pacientes (34%) y suspenderlo en 48 (30%).

La introducción de la ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C ha supuesto un notable avance terapéutico, al conseguir doblar la eficacia de la monoterapia con interferón. Sin embargo, no es fácil extraer conclusiones definitivas en cuanto al incremento de la eficacia del tratamiento combinado en pacientes con cirrosis, dado que habitualmente éstos no representan más del 5% del total de pacientes en la mayoría de ensayos^{5,6}. En los dos grandes estudios de terapia combinada realizados en enfermos *naïves*, que han incluido a un total de 1.744 pacientes, la presencia de fibrosis avanzada fue un factor predictivo de mala respuesta al tratamiento, aunque sin el peso de otros factores como una carga viral alta o la infección por el genotipo 1^{5,6}. Por tanto, los pacientes con fibrosis que rebasa el espacio porta (F2-F4) siguen considerándose como un grupo de «baja probabilidad de respuesta». A pesar de la inferior eficacia del tratamiento en este subgrupo de pacientes, los resultados de estos estudios indican que el tratamiento con interferón y ribavirina duplica, como mínimo, la eficacia obtenida con monoterapia (tabla II). Por consiguiente, la terapia combinada con interferón y ribavirina es el tratamiento de elección en pacientes con hepatitis crónica C y fibrosis avanzada.

A partir de datos individuales de pacientes incluidos en diversos estudios terapéuticos, Schalm et al⁷ han analizado el beneficio que ha supuesto el tratamiento combinado en pacientes con hepatitis crónica C con y sin cirrosis hepática, llegando a conclusiones similares. En los estudios

Correspondencia: Dr. X. Forns.
Servicio de Hepatología. IMD. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: xforns@clinic.ub.es

TABLA I. Respuesta a la monoterapia con interferón en pacientes con cirrosis compensada en relación con la duración del tratamiento y el genotipo vírico. Datos de Shiratori et al⁴

	Aleatorizados*		Todos los aleatorizados	No aleatorizados	Total
	+ 16 semanas	+ 32 semanas			
N.º de casos	37	36	73	84	157
Respuesta					
Virológica	12 (32%)	18 (50%)	30 (41%)	2 (2%)	32 (20%)
Bioquímica	12 (32%)	16 (44%)	28 (38%)	9 (11%)	37 (24%)
Genotipo del VHC					
1b	7/27 (26%)	7/21 (33%)		2/76 (3%)	16/124 (13%)
2a	5/8 (63%)	8/10 (80%)		0/6	13/24 (54%)
Otros	0/2	2/4 (50%)		0/1	2/7 (29%)
No tipificables		1		1	2

*Los pacientes eran aleatorizados para ser tratados durante 16 o 32 semanas adicionales una vez que habían negativizado el ARN VHC.

TABLA II. Respuesta virológica sostenida según el tipo de tratamiento y la intensidad de la fibrosis hepática en la biopsia inicial. Datos combinados de los estudios de McHutchison et al⁵ y Poynard et al⁶

	Monoterapia con interferón		Interferón + ribavirina	
	24 semanas	48 semanas	24 semanas	48 semanas
Fibrosis septal o mayor	3/65 (5%)	14/119 (12%)	27/117 (23%)	36/101 (36%)
Fibrosis portal o ausente	7/154 (5%)	63/351 (18%)	129/363 (36%)	158/368 (43%)

seleccionados, el tratamiento administrado (monoterapia o tratamiento combinado) fue de 6 meses. Los datos de este trabajo han permitido analizar a un total de 344 pacientes, 75 de ellos con cirrosis hepática. La respuesta global en pacientes tratados con terapia combinada fue de un 28% (56/197) frente a un 9% (14/147) en pacientes tratados únicamente con monoterapia. En el subgrupo de pacientes cirróticos, también se comprobó el beneficio de la terapia combinada: ninguno de los 24 pacientes tratados con monoterapia presentó una respuesta sostenida, frente a un 17% (9/51) en aquellos pacientes tratados con terapia combinada. Tal como se comprobó en estudios anteriores, la eficacia del tratamiento es superior en pacientes infectados por genotipos diferentes del 1.

La reciente aparición del interferón pegilado ha abierto nuevas expectativas en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Se trata de una molécula de interferón unida a polietilenglicol, hecho que modifica de forma significativa la farmacodinámica del principio activo al alargar su vida media y evitar los picos y valles derivados de la administración intermitente del interferón recombinante. Heathcote et al⁸ publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado en 271 pacientes con hepatitis crónica por el VHC en fase de cirrosis hepática (78% de los casos) o con puentes de fibrosis (22% de los casos). Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: uno recibió tratamiento con interferón alfa-2a a dosis de 3 MU/3 por semana; otro recibió interferón pegilado alfa-2a una vez a la semana a dosis de 90 µg, y el tercer grupo fue tratado con interferón pegilado alfa-2a una vez a la semana a dosis de 180 µg, en todos los casos durante 48 semanas. Los tres grupos terapéuticos presentaban características demográficas, analíticas y virológicas similares. La respuesta virológica sostenida al cabo de 24 semanas de seguimiento tras la interrupción del tratamiento fue del 8, el 15 y el 30% en cada grupo, respectivamente. La di-

ferencia entre los pacientes que recibieron tratamiento con 180 µg de interferón pegilado 2a y los pacientes tratados con interferón alfa-2a convencional a dosis estándar alcanzó significación estadística ($p < 0,05$). Es importante recalcar que en los 26 pacientes que respondieron de forma sostenida a 180 µg de interferón pegilado se produjo un descenso de la viremia superior a dos logaritmos en la semana 12, y que en 23 de ellos el ARN VHC era ya indetectable en ese momento. En cuanto a la respuesta histológica, se observó una buena correlación con la respuesta virológica. Es importante destacar que incluso en pacientes sin respuesta sostenida se produjo una mejoría de los parámetros necroinflamatorios en una biopsia efectuada al final del seguimiento. Como en otros estudios, los factores virológicos desempeñaron un papel fundamental a la hora de determinar el tipo de respuesta: en los pacientes con carga viral alta o infectados por el genotipo 1, la eficacia del tratamiento fue significativamente inferior que en pacientes con carga viral baja o infectados por otros genotipos (tabla III). De hecho, únicamente 6 (12%) de los 48 pacientes con genotipo 1 tratados con 180 µg de interferón pegilado respondieron al tratamiento, frente a 20 (51%) de los 39 infectados por otros genotipos. En estos pacientes es especialmente importante evaluar la seguridad de este nuevo fármaco. No hay que olvidar que la gran ventaja que significa su administración semanal puede representar un contratiempo a la hora de resolver neutropenias o plaquetopenias extremas, situación relativamente frecuente en este tipo de pacientes cuando se emplean los interferones convencionales no pegilados. Según el estudio de Heathcote et al⁸, la proporción de pacientes que presentaron una disminución del recuento de neutrófilos por debajo de 500 por µl en cualquier momento del tratamiento no fue distinta entre los tres grupos. Sin embargo, sí existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con un re-

TABLA III. Factores predictivos de respuesta al tratamiento con interferón pegilado alfa-2a en pacientes con cirrosis hepática o puentes de fibrosis. Datos de Heathcote et al⁸

	Interferón alfa-2a (n = 88)	Interferón pegilado alfa-2a, 90 µg (n = 96)	Interferón pegilado alfa-2a, 180 µg (n = 87)
Viremia (copias/ml)			
< 2.000.000	2/41 (5%)	10/45 (22%)	16/43 (37%)
> 2.000.000	4/45 (9%)	4/51 (8%)	10/44 (23%)
Genotipo			
1	1/47 (2%)	3/58 (5%)	6/48 (12%)
No 1	6/41 (15%)	11/38 (29%)	20/39 (51%)

uento de plaquetas inferior a 50.000, siendo del 7% en los pacientes tratados con interferón no pegilado y del 26 y el 19% en los grupos tratados con interferón pegilado a dosis de 90 y 180 µg, respectivamente. Estas diferencias, no obstante, no comportaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de dosis o interrupción del tratamiento entre los tres grupos.

Dado que en nuestro medio la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática están infectados por el genotipo 1, estamos todavía lejos de haber alcanzado un tratamiento eficaz para este grupo de pacientes. Los datos obtenidos en pacientes con hepatitis crónica indican que la combinación de interferón pegilado y ribavirina mejora (aunque no de forma sustancial) los resultados obtenidos con terapia combinada utilizando interferón sin pegilar. En efecto, en un estudio publicado recientemente se evaluó la eficacia del interferón pegilado alfa-2b en combinación con la ribavirina frente a tratamiento combinado convencional en pacientes con hepatitis crónica C⁹. En este estudio se incluyó a 1.530 pacientes que fueron aleatorizados para recibir: a) interferón alfa-2b 3 MU tres veces por semana y ribavirina a dosis de 1.000-1.200 mg/día (511 pacientes); b) 1,5 µg/kg/semana de interferón pegilado alfa-2b junto a 800 mg/día de ribavirina (514 pacientes), y c) 1,5 µg/kg/semana de interferón pegilado alfa-2b junto a 800 mg/día de ribavirina durante 4 semanas seguido de 0,5 µg/kg/semana y ribavirina a la misma dosis (505 pacientes). En los tres grupos terapéuticos el tratamiento se administraba durante 48 semanas. En este estudio, el número de pacientes con puentes de fibrosis o cirrosis fue significativo: 136 en el primer grupo, 146 en el segundo y 132 en el tercero. Globalmente, se produjo respuesta virológica sostenida en el 54% de los tratados con dosis altas de interferón pegilado, frente al 47% de los pacientes tratados con dosis inferiores de interferón pegilado o con interferón convencional. Esta diferencia alcanzó significación estadística. En pacientes con fibrosis extensa o cirrosis, la respuesta virológica sostenida fue significativamente inferior que en pacientes con fibrosis leve o ausente en los tres grupos terapéuticos (57 frente al 44%; 51 frente al 43%, y 49 frente al 41%, respectivamente) (tabla

IV). Si se analiza de forma aislada a los pacientes con fibrosis avanzada, se puede observar, sin embargo, que no existieron diferencias significativas en cuanto a la respuesta sostenida entre las tres pautas terapéuticas. Esto indica que en este grupo de pacientes la utilización de interferón pegilado no presenta ventajas adicionales en cuanto a eficacia terapéutica, al menos con los datos disponibles hasta estos momentos.

Tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada

Hasta la actualidad la cirrosis por el VHC en fase de descompensación se considera una contraindicación formal para el tratamiento antiviral, ya sea en forma de monoterapia o tratamiento combinado. De hecho, la contraindicación del tratamiento con interferón en estos pacientes deriva de estudios realizados en enfermos con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B, en quienes dicho tratamiento podía empeorar la función hepática tras brotes de hipertransaminasemia¹⁰.

El interés en iniciar tratamiento antiviral en pacientes con cirrosis por el VHC en fase de descompensación radica, fundamentalmente, en eliminar el virus en enfermos candidatos a recibir un trasplante hepático. La recurrencia de la infección por el VHC tras el trasplante hepático es universal, y en nuestro medio una tercera parte de los pacientes trasplantados desarrollarán una cirrosis hepática a los 5 años del trasplante¹¹. Hasta el momento únicamente se dispone de datos muy preliminares en relación con el tratamiento de pacientes con cirrosis por el VHC candidatos a trasplante hepático. Halprin et al¹² han comunicado recientemente los resultados del tratamiento antiviral en 12 pacientes cirróticos descompensados. Dos enfermos recibieron interferón sin que se obtuviera respuesta al tratamiento. En 4 casos los pacientes recibieron tratamiento combinado estándar con interferón y ribavirina: dos enfermos no respondieron al tratamiento y los otros dos presentaron una respuesta, que fue sostenida en uno de los casos (otro respondió durante el período en lista de espera). El ARN del VHC permaneció negativo tras el trasplante hepático. En 6 casos el tratamiento se efectuó en

TABLA IV. Tratamiento combinado con interferón pegilado alfa-2b y ribavirina. Respuesta virológica sostenida en función de la gravedad de la fibrosis en la biopsia hepática. Datos del estudio publicado por Manns et al⁹

	Interferón pegilado (dosis alta)	Interferón pegilado (dosis baja)	Interferón convencional	p (interferón frente a interferón pegilado, dosis alta)	p (interferón frente a interferón pegilado, dosis baja)
Fibrosis ausente/mínima	57% (189/333)	51% (175/345)	49% (164/336)	0,04	0,65
Puentes de fibrosis/cirrosis	44% (60/136)	43% (63/146)	41% (54/132)	0,62	0,72

pacientes receptores del lóbulo derecho hepático de un donante vivo. En estos pacientes se realizó un tratamiento con dosis inicialmente bajas de interferón y ribavirina, que se incrementaron de forma progresiva en función de la tolerancia a la medicación: en tres pacientes no se obtuvo respuesta, mientras que tres presentaron una respuesta virológica (dos durante el período de lista de espera y uno en forma de respuesta sostenida).

Agrawal et al¹³ han comunicado resultados menos satisfactorios en pacientes con cirrosis descompensada. De 89 pacientes con cirrosis hepática por el VHC candidatos a trasplante hepático, el tratamiento se pudo realizar únicamente en 28. Los resultados preliminares en 28 pacientes (11 Child B y 17 Child C) indican que únicamente presentaron respuesta sostenida tres de los 28 pacientes (dos pacientes infectados por genotipo 1a y uno infectado con genotipo 3). Los efectos secundarios fueron frecuentes y entre los más destacables figuran una peritonitis bacteriana espontánea, una sepsis y una crisis comicial.

De los resultados presentados parece deducirse que el tratamiento combinado en pacientes cirróticos descompensados presenta una baja aplicabilidad, aunque puede ser efectivo en un subgrupo de pacientes que todavía está por establecer.

Quizá aquellos pacientes con indicación de trasplante hepático por hepatocarcinoma y con buena función hepato celular sean mejores candidatos al tratamiento.

Interferón en la prevención del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con cirrosis por el VHC

En diferentes estudios se ha comunicado que la administración de interferón como tratamiento de la infección por el VHC en pacientes cirróticos podía prevenir el desarrollo de hepatocarcinoma en este grupo de pacientes¹⁴. En estos estudios se demuestra una reducción del riesgo de desarrollar CHC, que en algún caso es incluso independiente de la respuesta al tratamiento¹⁵. Sin embargo, hay que ser muy prudente a la hora de sacar conclusiones definitivas. La mayoría de los estudios publicados no son controlados y, por tanto, el grupo tratado puede diferir sustancialmente del grupo control en variables importantes^{16,17}. La edad, por ejemplo, es un factor que puede influir a la hora de indicar el tratamiento y que puede hacer que el grupo control esté compuesto por pacientes de edad más avanzada y, por tanto, con un riesgo superior de desarrollar hepatocarcinoma. Otras variables de confusión pueden ser el sexo, el consumo de alcohol o el genotipo viral. Por consiguiente, será necesario esperar a la realización de ensayos clínicos aleatorizados con un número suficiente de pacientes para establecer definitivamente la influencia del tratamiento con interferón en el desarrollo de CHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
2. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, et al. Interferon treatment of cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1997;4:81-91.
3. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa 2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-5.
4. Shiratori Y, Yokosuka O, Nakata R, et al. Prospective study of interferon therapy for compensated cirrhotic patients with chronic hepatitis C by monitoring serum hepatitis CRNA. *Hepatology* 1999;29:1573-80.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiftman ML, Lee WM, Rutledge VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
7. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon. Ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data for six controlled trials. *Gastroenterology* 1999;117:408-31.
8. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley GE, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
10. Janssen HL, Brouwer JT, Nevens F, Sánchez-Tapias JM, Craxi A, Hadziyannis S. Fatal hepatic decompensation associated with interferon alfa. European concerted action on viral hepatitis. *BMJ* 1993;306:107-8.
11. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999;29:250-6.
12. Halprin A, Trotter JF, Everson G, Wachs M, Bak T, Kugelmas M, et al. Post-transplant eradication of hepatitis C by pre-transplant treatment in living donor liver transplant recipients [abstract]. *Hepatology* 2001;34:244A.
13. Agrawal S, Mehta S, Daly J, Bonkovsky HL, Katz E, Halvorsen M, et al. Treatment of chronic hepatitis C with interferon-alfa 2b and ribavirin in decompensated cirrhotics listed for transplant [abstract]. A retrospective study. *Hepatology* 2001;34:322A.
14. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-5.
15. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouillères O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-40.
16. Bruix J, Sheman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatology* 2001;35:421-30.
17. Baffi V, Shrier I, Shreker AH, Szilagy A. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999;131:696-701.